



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Síndrome Jervell e Lange-Nielsen

Madalena Maria Marques Teixeira

MAR'2020

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Síndrome Jervell e Lange-Nielsen

Madalena Maria Marques Teixeira

Orientado por:

Dra. Daniela Serras

MAR'2020

RESUMO

O Síndrome de Jervell Lange-Nielsen (SJLN) é uma doença autossômica recessiva e rara a nível mundial. A prevalência estimada é de 1/1000000, contudo, estima-se que na Noruega a prevalência seja de 1/200 000.

A apresentação típica é uma criança surda que manifesta episódios sincopais durante períodos de maior stress, exercício físico intenso ou susto. A surdez é congénita, bilateral, profunda e neurosensorial.

O intervalo QTc no SJLN está significativamente prolongado, geralmente superior a 500 ms, e está associado a taquicardias ventriculares, episódios de Torsades Pointes ou de fibrilhação ventricular, que poderão culminar em síncope ou morte súbita. É de salientar que apenas 5% dos eventos cardíacos ocorrem em repouso, a maioria - 95% - ocorre durante a prática desportos competitivos, ou vivência de emoções intensas ou súbitas. Esta é considerada a forma mais grave de Síndrome QT Longo (SQTL) e é também a que se manifesta mais cedo.

Relativamente à etiologia da doença, esta é causada por mutações em homozigotia tanto no gene KCNQ1 como no gene KCNE1 (SJLN tipo 1 e SJLN tipo 2, respetivamente). Estes genes codificam proteínas constituintes de uma corrente de potássio lenta fundamental para processos do ouvido interno e para os miócitos.

O diagnóstico é estabelecido quando estamos na presença de uma criança com surdez neurosensorial profunda, prolongamento do intervalo QTc ($QTc > 500$ ms) e variantes patogénicas bialélicas para o gene KCNQ1 ou KCNE1.

O tratamento das manifestações baseia-se na colocação de um implante coclear para tratamento da surdez e terapêutica β -bloqueante para controlo do intervalo QTc. Em caso de história de paragem cardíaca ou falência da terapêutica médica deve ser considerada a implantação de um CDI. Não obstante, é importante ter em conta que os β -bloqueantes apenas têm uma eficácia parcial e mesmo com terapias adicionais como o CDI, mais de 50% dos doentes apresentam sintomas e estão em risco de morte súbita.

Palavras-chave: Síndrome Jervell e Lange-Nielsen, Síndrome QT longo, hereditariedade autossômica recessiva, surdez neurosensorial, taquiarritmias, morte súbita, corrente lenta de potássio.

ABSTRACT

Jervell and Lange-Nielsen syndrome (JLNS) is a rare disease, inherited in an autosomal recessive manner. Although, Norway has an unusually high prevalence of at least one in 200 000 in comparison to one in 1 000 000 when we see the worldwide picture.

JLNS is characterized by congenital profound bilateral sensorineural hearing loss and long QTc, frequently superior than 500 msec. Therefore, this syndrome is associated with tachyarrhythmias, including: ventricular tachycardia, episodes of torsade de pointes, and ventricular fibrillation, which may lead to syncope or sudden death. It is important to know that the majority of these events occur during periods of stress, exercise or fright. JLNS is considered to be the most severe form of Long QT Syndrome, and it is also the one that manifests earlier in life.

Regarding JLNS etiology, it is caused by the presence of biallelic pathogenic variants in either *KCNQ1* or *KCNE1*. These genes encode essential proteins to the slowly activating potassium current: I_{ks} , which has a determinant role in myocytes and in the inner ear.

The diagnosis of JLNS is established in a child with congenital sensorineural deafness, long QT interval, and presence of biallelic pathogenic variants in either *KCNQ1* or *KCNE1*.

Treatment is only symptomatic, patients benefit from cochlear implantation to treat hearing loss and beta-adrenergic blockers for long QT interval. Implantable cardioverter defibrillator (ICDs) may also be indicated in patients with history of cardiac arrest and/or failure to respond to medical treatment.

Key-words: Jervell and Lange-Nielsen syndrome, Long QT syndrome, Autosomal recessive inheritance, sensorineural hearing loss, tachyarrhythmias, sudden dead, slowly activating potassium current.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Índice

Introdução	5
Apresentação Clínica	6
Apresentação Clínica em doentes heterozigóticos	8
Exame Objetivo	8
Biologia dos canais K ⁺ KCNQ1	9
Diagnóstico	16
Prevalência	18
História natural da doença, fatores prognóstico e estratificação do risco.....	19
Diagnóstico diferencial	21
Abordagem e avaliação inicial após diagnóstico.....	26
Abordagem terapêutica das manifestações	26
Vigilância, agentes e circunstâncias a evitar.....	30
Aconselhamento genético	32
Conclusão	34
Bibliografia	35

O SJLN foi descrito pela primeira vez por Anton Jervell and Fred Lange-Nielsen em 1957. (Theresa Lai 2016)

É uma doença muito rara, cuja prevalência estará entre 1/200 000 a 1/ 1 000 000, sendo francamente mais prevalente no Norte da Europa.

A apresentação típica é uma criança surda que manifesta episódios sincopais durante períodos de maior stress, exercício físico intenso ou susto.

A surdez é congénita, bilateral, profunda e neurosensorial. Na origem dos episódios sincopais está o prolongamento do intervalo QTc e taquiarritmias associadas que em última instância poderão provocar morte súbita.

O SJLN é considerado a forma mais grave de SQTl e é também a que se manifesta mais cedo- cerca de 50% dos doentes são sintomáticos antes dos 3 anos e mais de metade das crianças não tratadas morre antes dos 15 anos.

De acordo com o que o caracteriza, este síndrome já teve várias nomenclaturas, entre as quais: Síndrome Cardio-Auditório de Jervell e Lange-Nielsen, Síndrome Cardio-Auditório-Sincopal, Síndrome Cardio-Surdo ou Variante Autossómica Recessiva do Síndrome QT Longo Familiar. (Jervell and Lange-Nielsen Syndrome- U.S. National Library of Medicine 2017)

É um síndrome de transmissão autossómica recessiva em que a patologia coclear e cardíaca são atribuídas à mesma etiologia molecular - há mutação bialélica do gene KCNQ1 (SJLN tipo 1) ou do gene KCNE1 (SJLN tipo 2). Estes dois genes permitem a formação de uma corrente lenta de potássio, essencial tanto para processos do ouvido interno como para a despolarização das células cardíacas.

Com este trabalho, pretende-se reunir bibliografia relativa a este síndrome raro e grave, focando o impacto e a relevância da biologia molecular na medicina da atualidade.

Apresentação Clínica

A apresentação clínica clássica do SJLN é uma criança surda que sofre episódios sincopais durante períodos de stress, exercício ou medo.

1. Défice Auditivo

Quanto à perda auditiva, todos os indivíduos com SJLN confirmado molecularmente apresentam surdez neurosensorial bilateral congénita e profunda.

Neurosensorial significa que na base no défice auditivo estão distúrbios ao nível das estruturas do ouvido interno, como a cóclea ou o nervo auditivo e, sendo congénita significa que é pré-lingual, isto é, surge antes do desenvolvimento do discurso.

Quanto à avaliação do défice auditivo, estabeleceu-se para cada frequência o limiar auditivo ou marca dos 0 dB como o nível a que um indivíduo adulto saudável percebe esse som 50% das vezes. A audição é considerada normal se o limiar auditivo do indivíduo em questão tem no máximo 15 dB de diferença do limiar estabelecido como normal: 0 dB. No caso de um indivíduo ouvir apenas sons classificados com mais de 90 dB diz-se que tem um défice auditivo profundo, o grau mais severo de surdez. (A Eliot Shearer 2017)

Severity	Hearing Threshold in Decibels
Mild	26-40 dB
Moderate	41-55 dB
Moderately severe	56-70 dB
Severe	71-90 dB
Profound	90 dB

Figura 1: graus de défice auditivo em Decibéis (dB). (A Eliot Shearer 2017)

2. Prolongamento do Intervalo QTc

Relativamente à componente cardíaca deste Síndrome, as crianças apresentam prolongamento do intervalo QTc no ECG – geralmente superior a 500 msec- o que indica um prolongamento do tempo de despolarização e repolarização ventricular.

Este atraso da repolarização ventricular relativamente à fisiologia cardíaca pode resultar em taquiarritmias, incluindo: taquicardia ventricular, Torsades Pointes e fibrilação ventricular. Estes fenómenos podem por sua vez resultar em síncope ou morte súbita. (Tranebjaerg L. 1999)

Segundo Schwartz et al., um estudo publicado em 2006 que analisou 186 doentes com SJLN concluiu que 86% dos pacientes já tinham tido eventos cardíacos aquando a realização do estudo, e 50% já eram sintomáticos aos 3 anos. Considerou-se sintomático a ocorrência de síncope, paragem cardíaca ou morte súbita.

O ECG registou um intervalo QT marcadamente prolongado (557 ± 65 ms) relativamente ao valor normal (até 460 ms em homens e até 440 ms em mulheres). Identificou-se ainda que a maioria dos eventos arrítmicos, cerca de 95%, sucederam em momentos emocionalmente intensos ou momentos de esforço físico. Apenas 5% dos eventos ocorreram em repouso.

Demonstrou-se também que apesar da incidência da doença ser equivalente em ambos os sexos, as raparigas têm um menor risco de eventos potencialmente fatais e morte súbita. (Peter J. Schwartz, et al. 2006)

3. Anemia e hipergastrinémia

Os indivíduos com SJLN por mutações ao nível do gene KCNQ1, para além do Síndrome Cardio-Auditório, apresentam um aumento da incidência de anemia por défice de ferro e hipergastrinémia. Estes fenómenos poderão ser devido à perda de função dos canais de potássio KCNQ1 na mucosa gástrica e consequente reduzida secreção de ácido gástrico. O mecanismo fisiopatológico em causa será abordado mais à frente nesta dissertação. (Winbo A. 2013)

4. Disfunção Vestibular

Em 2015 foi publicado um estudo cujo objetivo era investigar a possível associação entre o genótipo responsável pelo SJLN e a ocorrência de disfunção vestibular. Entre os 14 indivíduos estudados com mutações bialélicas para o gene KCNQ1, 14 apresentavam um défice do equilíbrio. Este défice vestibular estava presente nos indivíduos surdos com implante coclear (5 indivíduos) e em indivíduos surdos sem implante coclear (9 indivíduos). Para além disso, foi registado um atraso do desenvolvimento motor grosseiro em 11 dos 12 indivíduos com registos viáveis, tendo este atraso sido refletido numa média de idade para andar de 24 meses. (Winbo A 2015)

Apresentação Clínica em doentes heterozigóticos

A maior parte dos indivíduos que são heterozigóticos para as variantes patogénicas associadas ao SJLN não tem défices auditivos.

Contudo, alguns destes indivíduos apresentam prolongamento do intervalo QTc e consequentemente episódios sincopais ou morte súbita. Neste caso, diz-se que os doentes têm um síndrome de hereditariedade autossómica dominante chamado Síndrome Romano-Ward e que será discutido à frente como diagnóstico diferencial.

Exame Objetivo

Relativamente ao exame objetivo deste síndrome, não há nada a realçar à exceção da surdez já descrita.

Em tempos anteriores ao teste genético molecular, fizeram-se algumas análises histopatológicas ao osso temporal. Num indivíduo Norueguês com SJLN tipo 1 observou-se atrofia de ambos os ossos temporais com atrofia severa da Stria Vascularis e do Órgão de Corti, bem como ausência das fibras nervosas cocleares.

Com a acessibilidade do teste genético molecular deixaram de se fazer análises histopatológicas. (Lisbeth Tranebjærg 2017)

Os canais iônicos são essenciais para a função celular básica, processos de percepção sensorial e comunicação intercelular em organismos multicelulares.

Distinguem-se dois principais tipos de canais de K^+ :

1. **Canais de K^+ dependentes de voltagem:** facilitam a dinâmica de repolarização celular durante um potencial de ação, abrindo em resposta à despolarização da membrana para facilitar o efluxo de K^+ ;
2. **Canais de K^+ constitutivamente ativos:** existem tanto em células excitáveis como não excitáveis, e promovem uma força repolarizante relativamente constante de modo a controlar o potencial de membrana, a homeostasia de íons e processos secretórios.

São conhecidos 40 canais de K^+ dependentes de voltagem no ser humano. São estruturas tetramétricas que formam um poro através da subunidade α e são regulados pela subunidade β “non-pore-forming”. Na origem destes 40 canais estão 5 famílias de genes que codificam as suas subunidades.

De todos, o KCNQ1, produto do gene KCNQ, é provavelmente o canal iônico mais estudado. É o único canal dependente de voltagem que tem a capacidade perder a sua dependência de voltagem e tornar-se num canal constitutivamente ativo e assim ser independente da despolarização celular. Esta propriedade única camaleónica torna o KCNQ1 fundamental em inúmeros processos fisiológicos, tais como o batimento cardíaco, processos do ouvido interno, secreção gástrica ácida, biossíntese de hormonas tiroideias, homeostase do sal ou da glucose.

Os canais iônicos dependentes de voltagem partilham uma característica que os define: um sensor de voltagem que contém no seu “coração” uma hélix transmembranar - segmentos 1 a 4 - com resíduos que têm capacidade de “perceber” o potencial de membrana por se moverem através da mesma durante um potencial de ação.

O KCNQ1 é efetivamente único entre os 40 canais deste tipo conhecidos, visto que apesar de ter o “sensor de voltagem” na sua estrutura, que o torna um canal dependente de voltagem, tem também a capacidade de perder a dependência de se ativar por voltagem e de se tornar constitutivamente ativo para voltagens fisiológicas e até para voltagens hiperpolarizadas. Esta dualidade deve-se à associação com subunidades da família KCNE, subunidades β também chamadas minK-related peptides- MiRPs. Até à data não há evidência de canais de K^+ KCNQ1 homoméricos. Por outro lado, estão descritos em seres humanos vários fenómenos característicos de heterómeros KCNQ1-KCNE1 (KCNE1 é uma das cinco subunidades da família KCNE). (Wei Wu 2016)

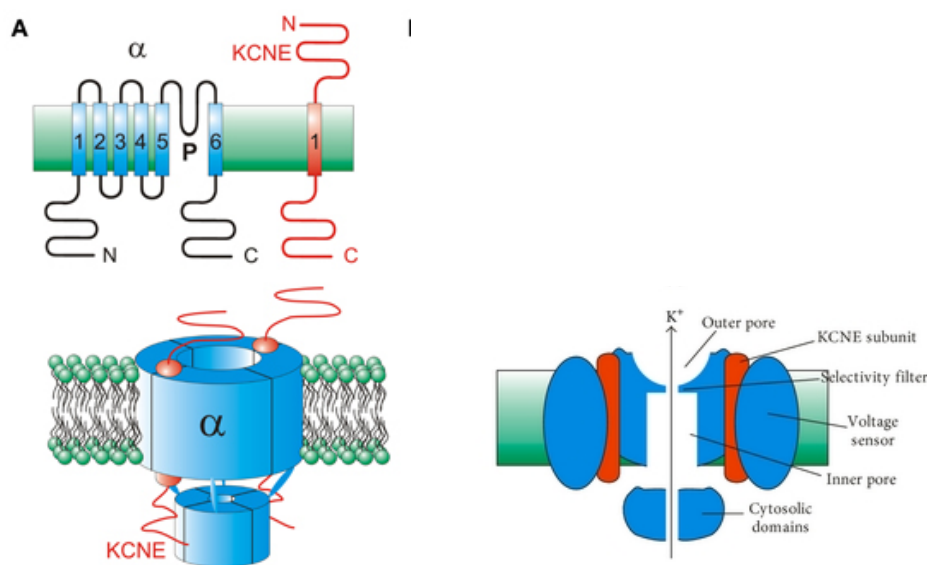


Figura 2: Representação estrutural de um canal de potássio KCNQ1-KCNE1. É composto por 6 subunidades α KCNQ1 – representadas a azul – e 2 subunidades β KCNE1- representadas a vermelho. Os segmentos α transmembranários de 1 a 4 formam o “sensor de voltagem” enquanto os segmentos α S5 e S6 contribuem para a formação do poro. A parte extracelular está representada superiormente. (Abbott 2014)

Canais KCNQ1/KCNE1 nos miócitos

Os miócitos humanos expressam 3 tipos distintos de canais de potássio: canais hERG1 ($K_v11.1$; gene: *KCNH2*) que conduzem a corrente rápida de potássio I_{Kr} , canais KCNQ1/KCNE1 ($K_v7.1$; gene: *KCNQ1*) que conduzem a corrente lenta de potássio I_{Ks} e os canais $K_v1.5$ (gene: *KCN5A*) que conduzem a corrente ultrarrápida de potássio I_{Kur} e que estão apenas presentes nos miócitos atriais. (Wei Wu 2016)

Ou seja, o complexo KCNQ1-KCNE1 nos miócitos cardíacos possibilita a existência da corrente lenta de potássio - I_{Ks} – corrente responsável pelo efluxo lento deste ião e consequente repolarização celular. É uma corrente caracterizada por se ativar e desativar lentamente com a despolarização e repolarização, respectivamente, e cujo canal se demonstra activo independente da voltagem celular. Esta última propriedade contribui para a manutenção do potencial de repouso entre dois potenciais de ação. (Abbott 2014), (Jeremiah D. Osteen s.d.)

Esta é a maior corrente de repolarização do coração, a única capaz de responder robusta e rapidamente à estimulação do sistema nervoso simpático, possibilitando o tempo de enchimento diastólico adequado mesmo perante um ritmo cardíaco acelerado. (Abbott 2014) (Jeremiah D. Osteen s.d.)

Deste modo, sabe-se que bloqueadores seletivos da corrente I_{Ks} prolongam o potencial de acção de forma mínima sob condições basais, mas de forma bastante marcada sobre estimulação β -adrenérgica. (Ahmad S. Amin 2010)

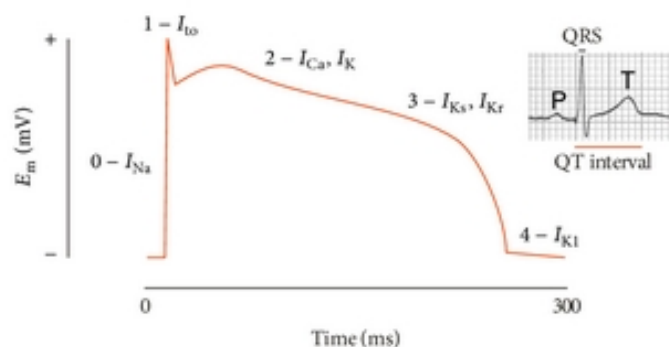


Figura 3: Potencial de Acção de um miócito ventricular humano. A despolarização (0) inicia-se com o influxo de Na^+ e a repolarização (1) inicia-se com a ativação de uma corrente transitória de Potássio para o exterior (I_{to}). A fase plateau (2) é um balanço entre influxo de Na^+ residual, influxo de Ca^{2+} (I_{Ca}) e efluxo de K^+ (I_K). A repolarização (3) é conseguida primariamente à custa da corrente I_{Ks} através dos canais KCNQ1-KCNE1 e mais tarde pela corrente de potássio rápida (I_{Kr}). Na última fase representada (4) a corrente I_{Ks} ajuda a manter o potencial de repouso entre dois potenciais de acção, visto que permanece ativa apesar da ausência de estímulo. A figura no canto superior direito do gráfico pretende mostrar a relação entre a fase 3 (dependente dos canais KCNQ1-KCNE) e o intervalo QT no eletrocardiograma. (Abbott 2014)

A mutação de um dos alelos do gene KCNQ1 resulta no tipo mais comum de Síndrome de QT longo (LQTS1 ou Síndrome de Romano-Ward). A consequente redução da corrente I_{ks} é responsável por um prolongamento do potencial de ação e do intervalo QT. A arritmia resultante ocorre frequentemente durante o exercício ou um período de stress emocional, provavelmente porque o canal mutante I_{ks} não aumenta o suficiente a sua atividade durante a estimulação β adrenérgica que ocorre nestas situações.

Há casos reportados de indivíduos que têm uma mutação que causa perda de função da proteína KCNE1. Estes indivíduos são diagnosticados com Síndrome QT longo tipo 5 e, embora ocorra menos frequentemente do que o tipo 1, apresentam um fenótipo semelhante ao observado em pacientes com LQTS1.

Mutações que provoquem perda de função em ambos os alelos do KCNQ1 ou KCNE1 são raras e manifestam-se como Síndrome de Jervell and Lange-Nielson que é o foco desta dissertação. Este síndrome é responsável por 1 a 7% de todos os casos de Síndrome de QT longo determinados geneticamente e como já referido, para além do prolongamento do intervalo QT e consequentes arritmias, é também caracterizado surdez bilateral congénita neurossensorial, consequente à deficiente secreção de endolinfa que vai ser discutida de seguida.

Curiosamente, mutações que resultem em ganho de função da subunidade KCNQ1 resultam em Síndrome QT Curto e inclusivamente, Fibrilhação Auricular Familiar por diminuírem a duração do potencial de acção atrial e facilitarem fenómenos de reentrada. (Ahmad S. Amin 2010)

Canais KCNQ1/KNCE1 no ouvido interno

Os canais do labirinto membranoso coclear contêm dois tipos de fluidos: perilinfa e endolinfa.

A perilinfa, com composição semelhante ao líquido extracelular, preenche as rampas timpânica e vestibular.

A endolinfa está presente apenas no canal coclear, ao nível da superfície do órgão espiral de Corti, e tem uma composição única: é muito rico em potássio, muito pobre em sódio e praticamente não apresenta cálcio. Apresenta um potencial positivo de 80 mV relativamente à perilinfa e, tendo em conta que apenas o polo apical das células ciliadas

está banhado de endolinfa, os iões de K^+ vão entrar de forma passiva para o interior das células ciliadas.

Tanto o potencial de repouso negativo das células ciliadas (-60 mV) como a maior concentração de K^+ na endolinfa do que nestas células, favorecem a passagem de iões de K^+ do líquido endolinfático para o interior das mesmas. Também a saída dos iões K^+ se faz de forma passiva pois a concentração destes iões é maior no interior das células do que no exterior do seu corpo celular que é banhado por perilinf. Todo este processo resulta numa economia importante de ATP para as células ciliadas.

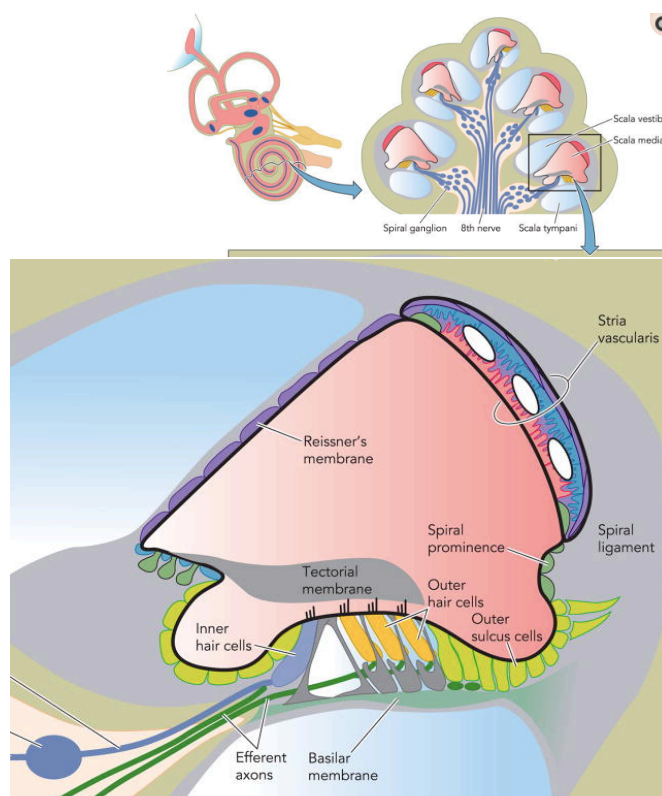


Figura 4: A perilinfa - representada a azul- preenche as rampas vestibulares e timpânica. A endolinfa - representada a vermelho – preenche o canal coclear, canal muito rico em potássio, pobre em sódio e cálcio e com potencial positivo de em relação à perilinfa (+80 mV) (Anselm A. Zdebik 2009).

A estrutura que sintetiza a endolinfa é a estria vascularis, uma estrutura ricamente vascularizada que é constituída por 3 tipos de células: células basais, células intermediárias ricas em pigmento e células marginais que rodeiam o canal coclear e que desencadeiam um papel fundamental na troca de iões.

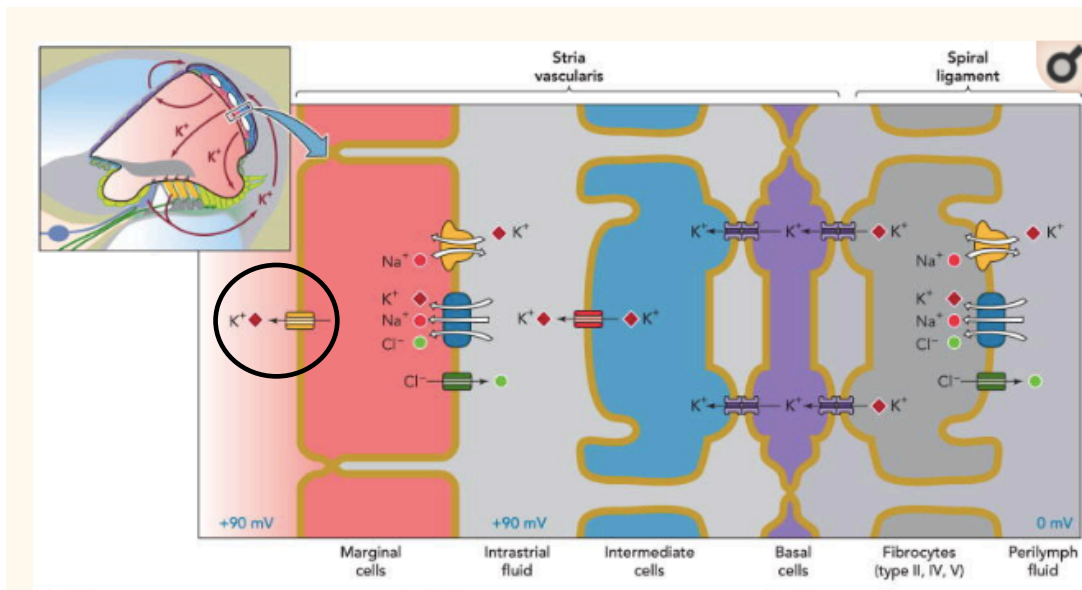


Figura 5: Representação da produção de endolinfa e transporte de potássio. O Ligamento Espiral está representado a cinzento. As células basais da Estria Vascularis estão representadas a roxo, as intermediárias a azul turquesa e as marginais a vermelho, tal como a endolinfa. A circunferência a preto assina o canal de potássio KCNQ1-KCNE1. (Anselm A. Zdebik 2009).

O fluxo de potássio proveniente dos fibroblastos do Ligamento Espiral penetra nas células basais por uma rede de junções comunicantes e passa das células basais para as intermediárias por esta mesma rede.

O potássio sai das células intermediárias por canais potássicos Kir4.1 para voltar ao espaço intersticial, e é a passagem dos iões K^+ através da membrana das células intermediárias que gera o potencial endococlear. Este processo faz-se através da ATPase Na^+/K^+ expressa nas membranas celulares das células intermediárias e marginais. Para além disso, o co-transportador NKCC1, expresso na membrana das células marginais, intervém também nessa regulação utilizando o gradiente de sódio gerado pela ATPase Na^+/K^+ para fazer reentrar potássio na célula marginal.

Por fim, o potássio irá ser segregado para a rampa média da cóclea por canais de potássio KCNQ1-KCNE1.

Na presença de um estímulo sonoro, o potássio da rampa média da cóclea passa pelo ápex das células ciliadas, despolarizando-as e causando libertação de neurotransmissores para o nervo auditivo. A despolarização do nervo auditivo é sentida no SNC como som. (Association NeurOreille 2016)

Concluindo, a manutenção de uma elevada concentração de potássio no fluido endolinfático está na base de uma audição normal, e o canal KCNQ1-KCNE1 é um elemento fulcral para que este processo se concretize.

Canais KCNQ1/KNCE1 no estômago

A gastrina é uma hormona peptídica produzida pelas células G do antro gástrico e é responsável por estimular a motilidade do estômago e a secreção de ácido clorídrico (HCl) pelas células parietais. A sua produção é essencialmente potenciada pelo aumento do pH gástrico e inibida pela diminuição do mesmo, causado pela produção de HCl – mecanismo de feedback negativo.

Ao nível da produção de ácido clorídrico é sobejamente conhecido o papel-chave da ATPase H^+/K^+ nas células parietais. Esta enzima permite o influxo de K^+ para o interior da célula, quando são bombeados iões de H^+ para o exterior. Assim sendo, é necessário que exista uma via que recicla o fluxo de potássio para o meio extracelular.

Apesar de não estar demonstrado que as ATPase H^+/K^+ e os canais KCNQ1 estão completamente co-localizados nas células parietais, o padrão de fluorescência obtido através de anticorpos específicos para o KCNQ1 humano nestas células bem como de anticorpos monoconais direcionados para a ATPase H^+/K^+ demonstra um acoplamento funcional entre estas duas proteínas quando presentes na mesma célula. Posto isto, pensa-se que o KCNQ1 poderá então estar envolvido na reposição de potássio para o exterior da célula parietal e deste modo ter um papel fulcral na produção de ácido clorídrico.

Pelo mecanismo descrito, os indivíduos com Síndrome Jervell and Lange-Nielsen tipo 1, ou seja, indivíduos que apresentam mutações nos dois alelos do gene KCNQ1, vêem comprometida a secreção de ácido gástrico e consequente diminuição do pH. A diminuição do pH explica os elevados níveis de gastrina, que por sua vez é responsável pelo aumento do risco de desenvolver tumores gástricos carcinoides. (Florian Grahammer 2001)

Relativamente à anemia por défice de ferro, o ácido gástrico é um fator luminal essencial à absorção de ferro não-heme.

Em condições de pH fisiológico, o ferro na forma ferrosa (Fe^{2+}) é rapidamente oxidado à forma férrica (Fe^{3+}), insolúvel.

O ácido gástrico para além de facilitar a libertação do ferro dos alimentos, ao diminuir o pH na parte mais próxima do duodeno, também impede a conversão do ferro à sua forma insolúvel, aumentando a solubilidade e absorção do mesmo.

Na sequência do que já foi referido, indivíduos com SJLN tipo 1 vêm comprometida a secreção de ácido gástrico e consequentemente a absorção de ferro, manifestando anemia ferropénica e hipergastrinémia. (Winbo A. 2013)

Diagnóstico

O SJLN deve ser suspeitado numa criança com surdez e síncope desencadeadas por exercício físico, stress ou medo. O passo seguinte é realizar um ECG para verificar se há prolongamento do intervalo QTc (>500 ms).

Não obstante, o diagnóstico sindrómico é apenas estabelecido após confirmação destes 3 parâmetros:

1. prolongamento do intervalo QTc
2. diagnóstico audiológico formal de surdez neurosensorial profunda congénita
3. identificação de variantes patogénicas nos dois alelos do gene KCNQ1 ou nos dois alelos do gene KCNE1.

(Lisbeth Tranebjærg 2017)

Quanto aos exames a realizar para confirmação diagnóstica e caracterização da surdez (tipo e grau) distinguem-se exames audiométricos e eletrofisiológicos. A escolha dos exames a utilizar dependem da idade da criança, do nível de colaboração e do grau de suspeita de surdez.

0-4 M	ABR e Otoemissões Acústicas Audiometria Observação Comportamental
5-24 M	Audiometria de Reforço Visual Impedanciometria ABR (se dúvidas)
2-3 anos	Audiometria Lúdica e outros Impedanciometria ABR (se dúvidas)
4-5 anos	Audiometria Lúdica 'Audiometria Vocal' Impedanciometria
> 6 anos	Teste audiométrico standard do adulto

Figura 5: Exames Diagnósticos de Surdez Infantil consoante a idade. Tabela retirada do Powerpoint de Audiologia da Clínica Universitária da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. ABR- auditory brain stem response testing.

Como referido, a confirmação do diagnóstico num indivíduo com o quadro clínico descrito exige também a identificação bialélica de variantes patogénicas do gene *KCNQ1* ou do gene *KCNE1*.

Os testes genéticos moleculares podem seguir 3 abordagens distintas: “serial single-gene testing”, uso de um “multigene panel” ou “more comprehensive genomic testing”.

Na primeira abordagem, “serial single-gene testing”, começa-se por sequenciar e pesquisar uma deleção ou duplicação do gene *KCNQ1*, visto que é o mais frequentemente responsável pelo SJLN como se pode verificar na figura 9. Se nenhum ou apenas um dos alelos *KCNQ1* apresentar a variante patogénica, procede-se à análise do gene *KCNE1*.

Uma outra hipótese é usar uma abordagem “multigene panel” que inclui o *KCNQ1*, o *KCNE1* e outros genes de interesse relativamente ao diagnóstico diferencial das características clínicas em questão.

Pode-se ainda fazer uma avaliação do genoma mais abrangente que inclua sequenciação do exoma, do DNA mitocondrial e do próprio genoma. A vantagem desta última abordagem é poder sugerir um diagnóstico que não tinha sido previamente considerado.

Gene ^{1, 2}	Proportion of JLNS Attributed to Pathogenic Variants in This Gene	Proportion of Pathogenic Variants ³ Detectable by Test Method	
		Sequence analysis ⁴	Gene-targeted deletion/duplication analysis ⁵
<i>KCNE1</i>	<10% ⁶	~100% ⁷	See footnote 8
<i>KCNQ1</i>	~90% ⁶	>95%	1 family ^{9, 10}

Figura 6: Diagnóstico Genético Molecular do SJLN. (Lisbeth Tranebjærg 2017)

É importante ter em conta que não se sabe o número concreto de crianças que, apesar de terem o diagnóstico molecular de SJLN apresentam duração do intervalo QTc normal (<440 msec) ou borderline (440-500 msec). Há ainda que considerar que a perda auditiva é uma manifestação comum em indivíduos com Síndrome QT longo, e a etiologia dos dois distúrbios pode ser completamente distinta. Tal verifica-se em particular nos casos em que o défice auditivo é moderado e não profundo. (Lisbeth Tranebjærg 2017)

Prevalência

O SJLN é uma doença muito rara, a prevalência a nível Mundial estima-se que seja de 1 a 6 por cada 1 000 000 pessoas. (Theresa Lai 2016)

Contudo, este valor varia bastante consoante a população em estudo. A Noruega e a Suécia apresentam os valores mais altos, registando cerca de 1 pessoa doente em 200 000 pessoas, o que se justifica pela identificação de 4 variantes fundadoras da doença nesta região. (Tranebjærg L. 1999)

Apesar destes serem os dados mais fiáveis até ao momento, ao usar-se como um dos critérios de diagnóstico em crianças a duração do intervalo QTc ser superior a 440 ms é possível estar a incluir-se falsos positivos. (Allan WC. 2001)

História natural da doença, fatores prognóstico e estratificação do risco

O SJLN é uma das formas mais severas de Síndrome de QT longo. Praticamente 90% dos doentes são sintomáticos e 25% sofre morte súbita apesar da terapêutica médica. Para além disso, as manifestações cardíacas surgem cedo na vida nos doentes: 15% regista um evento no primeiro ano de vida, 50% dos doentes já tiveram pelo menos um evento aos 3 anos e 90% dos doentes são sintomáticos aos 18 anos. (Peter J. Schwartz, et al. 2006) Não obstante, mais de metade dos casos não tratados morre antes dos 15 anos. (Theresa Lai 2016)

Schwartz et al (2006) identificaram 4 fatores de menor gravidade de doença, ou seja 4 fatores que indicam um menor risco de arritmia cardíaca e morte súbita:

- Intervalo QTc <550ms
- Ausência de história de síncope durante o primeiro ano de vida
- Sexo feminino
- Mutações no gene KCNE1 e não no gene KCNQ1

Relativamente à duração do intervalo QTc, os doentes com SJLN são os doentes que apresentam valores mais altos de intervalo QTc em relação aos outros síndromes de QT longo genéticos. Tal justifica-se em parte por neste síndrome se perder a função de ambos os alelos que codificam a corrente de potássio I_{ks}, o que se traduz numa maior perda da corrente repolarizante e consequentemente no aumento do intervalo QT.

Para além disso, segundo o mesmo autor, a duração do intervalo QTc é superior em indivíduos com SJLN e história de paragem cardíaca ou morte súbita do que em indivíduos com SJLN que apenas apresentem episódios sincopais. (585 +/- 64 vs 545 +/- 58; P 0.001). Ou seja, quanto maior o intervalo QTc maior o risco de eventos cardíacos potencialmente fatais. Por outro lado, a presença de um intervalo QTc moderadamente elevado (<550 ms) permite identificar doentes com maior probabilidade de serem assintomáticos, ou de pelo menos, menor risco de eventos potencialmente fatais..

O SJLN afecta o sexo feminino e masculino em igual número, contudo, o sexo feminino verifica um menor número de eventos potencialmente fatais. Assim sendo, o sexo masculino é considerado fator de risco independente para eventos cardíacos fatais ou potencialmente fatais entre estes doentes.

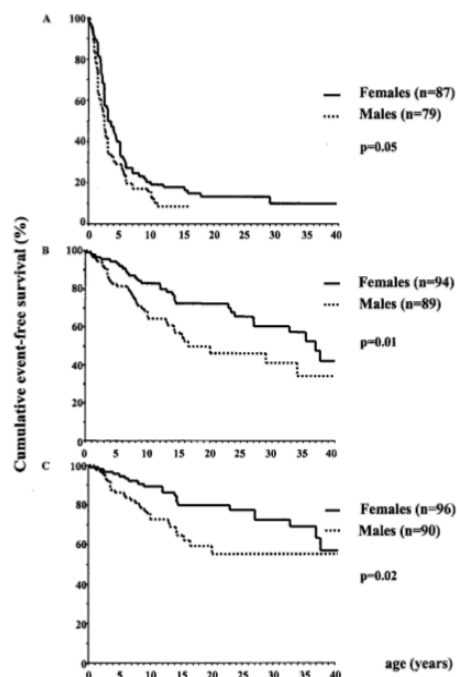


Figura 7: Curvas de Kaplan-Meier relativas à sobrevivência de doentes com SJLN a eventos cardíacos. O gráfico A refere-se ao primeiro episódio sintomático da doença. O gráfico B refere-se a eventos potencialmente fatais. O gráfico C refere-se apenas a registos de morte súbita. Os números em parênteses correspondem ao número de doentes avaliados. (Peter J. Schwartz, et al. 2006)

O SJLN tipo 2 para além de ser menos comum do que o tipo 1 (10% vs 90%), distingue-se também por apresentar um curso clínico comparativamente mais benigno. Como se verifica na figura 11, indivíduos com mutações bialélicas no gene KCNE1 (SJLNS tipo 2) apresentam um sobrevivência livre de eventos cardíacos superior à de indivíduos com mutações bialélicas no gene KCNQ1 (SJLN tipo 1).

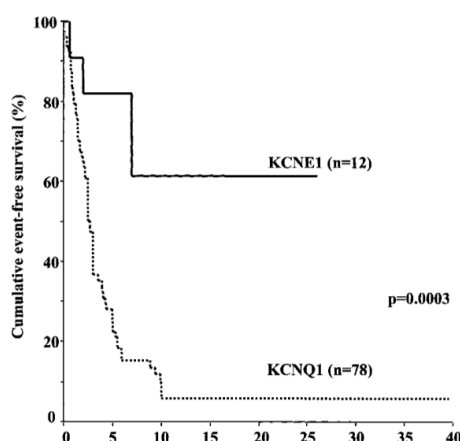


Figura 8 Curvas de Kaplan-Meier relativas à sobrevivência livre de eventos em doentes com SJLN com mutações no gene KCNQ1- SJLN tipo 1 vs mutações no gene KCNE1 – SJLN tipo 2. (Peter J. Schwartz, et al. 2006)

O gráfico da figura 12 demonstra que a presença combinada de intervalo QTc >550ms e síncope no primeiro ano de vida está associada a um marcado aumento da probabilidade de arritmia cardíaca ou morte súbita ao longo dos anos comparativamente a doentes em que há ausência de um ou de ambos os fatores de risco em questão.

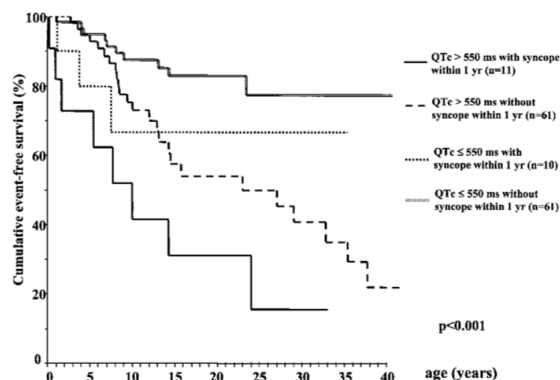


Figura 9 Curvas de Kaplan-Meier relativas a eventos potencialmente fatais (arritmia cardíaca e morte súbita). Compara-se a sobrevivência cumulativa entre indivíduos com SJLN de acordo com a presença combinada de intervalo QTc superior ou inferior a 550ms e presença ou ausência de história de síncope durante o primeiro ano de vida. (Peter J. Schwartz, et al. 2006)

Diagnóstico diferencial

Tanto a surdez como o prolongamento do intervalo QT são patologias que têm múltiplas etiologias, inclusivamente causas genéticas e ambientais. É importante repetir que muitos indivíduos que sofrem de surdez e prolongamento do intervalo QT apresentam etiologias distintas para cada uma das duas patologias. Deste modo, devem ser consideradas todas as possibilidades em cada indivíduo afetado, e particularmente na ausência de consanguinidade parental ou na ausência de um irmão afetado.

1. Diagnóstico Diferencial de Prolongamento do intervalo QTc

Relativamente ao Síndrome QT Longo, há que pesquisar causas genéticas e adquiridas.

- Causas Hereditárias de SQT

Na componente hereditária, para além do SJLN distinguem-se principalmente 3 síndromes que carecem de investigação adicional quanto à sua presença: o Síndrome de Romano-Ward, o Síndrome de Timothy e o Síndrome Andersen-Tawil. (Lisbeth Tranebjærg 2017)

Contudo, há pelo menos 10 genes identificados cujas mutações estão na origem de SQT: seis tipos de Síndrome Romano-Ward- SQT 1-6; um tipo de Síndrome de Andersen- SQT 7; um tipo de Síndrome de Timothy- SQT 8 e dois tipos de SJLN- SJLN1 e SJLN2. (Ali A Sovari 2017)

Como referido anteriormente, há painéis multigénicos que testam especificamente mutações em genes que provocam SQT.

O **Síndrome Romano-Ward** tem uma hereditariedade autossómica dominante e um mecanismo de ação semelhante ao SJLN, afetando também os canais iónicos cardíacos. Contudo, distingue-se do SJLN visto que corresponde a um distúrbio cardíaco eletrofisiológico na ausência de surdez. É caracterizado por um prolongamento do intervalo QT e anormalidades da onda T no ECG.

O diagnóstico é suspeitado com base na apresentação clínica, ECG, e história familiar. A confirmação do mesmo obtém-se com a identificação da variante patogénica em um ou mais dos 10 genes associados ao SQT, na ausência de surdez neurosensorial congénita profunda. Os genes KNCQ1, KCNH2 e SCN5A são os mais frequentemente afetados neste síndrome. De notar que apenas os genes KNCQ1 e KCNE1 estão implicados em ambas as patologias: Síndrome Romano-Ward e Síndrome Jervell e Lange-Nielsen. Sendo que no primeiro, o indivíduo é heterozigótico para a mutação de um destes 2 genes e no SJLN o indivíduo doente apresenta a mutação em homozigotia. (Ali A Sovari 2017), (Lisbeth Tranebjærg 2017)

O **Síndrome Timothy** ou SQT8 é um distúrbio multissistémico raro com envolvimento do coração, do neurodesenvolvimento, da face e das extremidades. As manifestações típicas cardíacas incluem um intervalo QT > 480 ms, bloqueio AV funcional 2:1 com bradicardia, taquiarritmias e defeitos cardíacos congénitos: ducto arterioso patente, foramen ovale patente, defeito ventricular septal, tetralogia de Fallot,

miocardiopatia hipertrófica, entre outros. Outras manifestações incluem: sindactilia, atraso cognitivo, do desenvolvimento e distúrbios do espectro do autismo.

O diagnóstico é feito através da identificação clínica característica e da mutação no gene CACNA1C, gene que codifica um canal de cálcio. Doentes afetados com esta síndrome vivem em média até aos 2 anos e meio. (Ali A Sovari 2017), (Lisbeth Tranebjærg 2017)

À semelhança do Síndrome Timothy, o **Síndrome Andersen-Tawil** ou SQT7 também é um distúrbio autossómico dominante raro e multissistémico. É caracterizado por uma tríade de paralisia episódica flácida, prolongamento do intervalo QT/arritmias ventriculares e características físicas anormais como baixa implantação do pavilhão auricular, hipertelorismo, mandíbula pequena, clinodactilia do 5º dedo, sindactilia, baixa estatura e escoliose.

O diagnóstico é feito com base nas características clínicas e na identificação da variante patogénica do gene KCNJ2, gene com informação para a produção de canais de potássio que permitem a manutenção do potencial de repouso entre dois potenciais de acção. (Ali A Sovari 2017), (Lisbeth Tranebjærg 2017)

- Causas adquiridas de SQT7

As causas adquiridas de prolongamento do intervalo QT são maioritariamente representadas pelo uso de fármacos específicos, entre os quais estão: vasodilatadores, antidepressivos tricíclicos, organofosforados, anti-histamínicos, fenotiazidas, procainamida, entre outros.

Outras causas adquiridas deste fenómeno incluem: distúrbios eletrolíticos como hipocaliémia, hipomagnesémia ou hipocalcémia; desnutrição; distúrbios do sistema nervoso central ou autónomo e distúrbios do miocárdio como miocardiopatias, miocardite e isquémia. (Ali A Sovari 2017)

2. Diagnóstico Diferencial de Surdez Congénita Profunda

O diagnóstico diferencial da perda de audição implica considerar distúrbios genéticos síndrómicos, genéticos não síndrómicos e distúrbios não-genéticos mas adquiridos. Em países desenvolvidos, aproximadamente 80% dos casos de surdez congénita devem-se a causas genéticas e os restantes 20% a causas adquiridas. (A Eliot Shearer 2017)

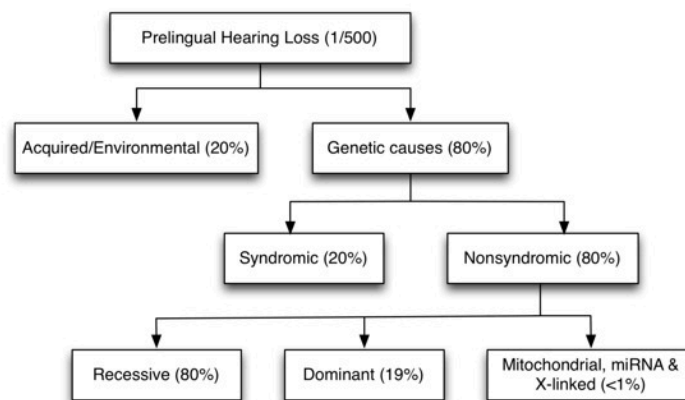


Figura 10: Causas de surdez pré-lingual em países desenvolvidos. (A Eliot Shearer 2017)

○ Causas adquiridas de Surdez Congénita

Entre as causas adquiridas mais comuns em crianças estão as infeções pré-natais do grupo TORCH (Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovirus e Herpes vírus) e as meningites bacterianas pós-natais, particularmente se causadas por *Neisseria Meningitidis*, *Haemophilus Influenza* ou *Streptococcus Pneumoniae*.

Em países desenvolvidos a causa mais comum de surdez congénita não-genética é a infeção por Citomegalovirus. O diagnóstico etiológico pode ser bastante difícil de fazer e requer um elevado nível de suspeição, visto que na maioria dos indivíduos afetados a surdez é a única manifestação clínica. O défice auditivo é caracterizado por ser neurossensorial, de severidade variável, bilateral ou unilateral.

○ Causas genéticas de Surdez Congénita

Relativamente às causas genéticas de surdez, estas dividem-se entre causas síndrómicas ou não-síndrómicas.

Os distúrbios síndrómicos estão associados a malformações do ouvido externo, dos órgãos internos ou outros problemas médicos em diferentes sistemas de órgãos para além do auditivo.

Os distúrbios não-sindrómicos não apresentam associados os problemas que referi anteriormente, contudo, podem ocorrer simultaneamente a anomalias do ouvido médio ou interno.

Aproximadamente 80 % da surdez pré-lingual congénita tem etiologia genética e é mais frequentemente não-sindrómica e de transmissão autossómica recessiva. (A Eliot Shearer 2017)

A causa mais comum de perda de audição severa a profunda autossómica recessiva não síndrómica é a mutação do gene GJB2- DFNB1 “Nonsyndromic hearing loss and Deafness”. Este tipo de surdez é caracterizado uma surdez neurossensorial congénita não progressiva sem outras características clínicas associadas. O diagnóstico baseia-se na identificação bialélica de variantes patogénicas do gene GJB2 através de testes de genética molecular.

O SJLN deve ser suspeitado numa criança com surdez bilateral profunda em que não se identifica variantes patogénicas de GJB2 nem mais alterações no exame físico. (Richard JH Smith 2016)

3. Outros diagnósticos diferenciais

Relativamente aos sintomas cardíacos, há também que considerar no diagnóstico diferencial o Síndrome de Brugada. É um distúrbio do sistema elétrico cardíaco raro de transmissão autossómica dominante. As manifestações da doença variam entre os indivíduos afetados, alguns podem ser aparentemente assintomáticos enquanto outros experienciam sintomas semelhantes ao SJLN e SRW com arritmias ventriculares que provocam episódios sincopais, paragem cardíaca ou mesmo morte súbita durante o sono. (Ali A Sovari 2017), (Lisbeth Tranebjærg 2017)

É ainda de referir que algumas crianças com SJLN foram mal diagnosticadas com Epilepsia e incorretamente tratadas com drogas antiepiléticas antes do diagnóstico correto de SJLN. Deste modo, deve também ser uma patologia colocada em causa quando se fala em diagnóstico diferencial. (Tranebjærg L. 1999)

Abordagem e avaliação inicial após diagnóstico

Após o diagnóstico molecular de SJLN é importante determinar a extensão da doença e respetiva intervenção médica necessária.

Por norma, recomenda-se:

1. avaliação audiológica formal para avaliar a extensão do défice auditivo;
2. exame eletrofisiológico e eletrocardiográfico com cálculo do intervalo QTc;
3. realização de análises sanguíneas com hemograma completo;
4. análise da história familiar de pelo menos 3 gerações;
5. orientação para um geneticista clínico. (Lisbeth Tranebjærg 2017)

Abordagem terapêutica das manifestações

1. Abordagem terapêutica das manifestações cardíacas

Relativamente aos eventos cardíacos, o objetivo a este nível é prevenir episódios sincopais, eventuais paragens cardíacas e a morte súbita. Visto que estes ocorrem maioritariamente perante ativação do Sistema Nervoso Simpático, o tratamento médico de 1ª linha tem sido à base de fármacos β -bloqueantes.

Contudo, apesar desta classe de fármacos ajudar a reduzir o número de eventos cardíacos, a eficácia é apenas parcial: 51% dos indivíduos tratados com β -bloqueantes apresentaram eventos cardíacos sob tratamento e 27% destes sofreram inclusivamente paragem cardíaca ou morte súbita. (Peter J. Schwartz, et al. 2006)

Relativamente aos β -bloqueantes, demonstrou-se que o Propanolol e o Nadolol são superiores ao Metoprolol a prevenir os sintomas, mas um consenso recente indicou o Nadolol como o β -bloqueante de eleição a usar em indivíduos com SQT. (Ackerman MJ 2017)

Em indivíduos com história de paragem cardíaca ou indivíduos refratários à terapêutica médica deve considerar-se a colocação de um Cardioversor Desfibrilhador Implantável (CDI). Alguns critérios que poderão ser indicativos desta necessidade são:

- intervalo QTc > 550 ms;
- síncope antes dos 5 anos de idade;
- doente do sexo masculino com idade superior a 20 anos e variante patogénica do KCNQ1 identificada

A implantação deste dispositivo é uma das medidas adicionais disponíveis para prevenir a morte súbita cardíaca em indivíduos com SJLN.

Para além das terapêuticas referidas, é também possível fazer uma deservação simpática do coração esquerdo. Este procedimento reduz o potencial arritmogénico e é essencialmente realizado em indivíduos que continuam a manifestar episódios sincopais mesmo sob β -bloqueantes e CDI. Nestes doentes, a deservação simpática cardíaca diminui o número de choques anteriormente necessários em 95%. (Susan J. Kies, et al. 2005)

No entanto, mesmo com as terapias adicionais à terapêutica farmacológica, mais de 50% dos doentes apresentam sintomas adicionais e estão em risco de morte súbita. Os familiares devem ser treinados em ressuscitação cardiopulmonar já que até 95% dos doentes com SJLN tem um evento cardíaco potencialmente fatal antes da idade adulta. (Giuseppe Celano 2009)

Relativamente à idade pediátrica, apesar do risco de morte súbita cardíaca em crianças com menos de 5 anos ser baixa, a terapêutica médica deve ser implementada precocemente na vida destas crianças e deve também ser considerada a colocação do CDI após os 5 anos de idade. (Richter S 2006)

2. Abordagem Terapêutica da Surdez

O tratamento da surdez no SJLN procede-se através da colocação de um implante coclear. Os implantes cocleares convertem o som ambiental em sinais elétricos e transmitem-os diretamente ao nervo auditivo através de eletrodos implantados cirurgicamente na cóclea, permitindo assim ultrapassar problemas ao nível do Órgão de Corti. São dispositivos eletrónicos formados por dois componentes- um externo e um interno. O componente externo é geralmente usado atrás da orelha, como uma prótese auditiva, e é formado por um microfone que capta o som ambiente, um processador que transforma esses sons num código elétrico e um transmissor que envia esse código por radiofrequência e através da pele ao componente interno. Este último, o componente interno, é implantado cirurgicamente por baixo da pele atrás da orelha, e é formado por um recetor que recebe o sinal elétrico codificado pelo componente externo e o envia para eletrodos colocados no interior da cóclea estimulando diretamente as terminações do nervo auditivo. Os sinais elétricos conduzidos pelo nervo auditivo são enviados a áreas específicas do cérebro onde são interpretados como sons e linguagem.

Apesar de haver relativamente poucos registos de crianças com SJLN submetidas a implantes cocleares, há alguns estudos publicados.

Chorbachi et al apresentou um caso de estudo de 3 irmãos fruto de um casamento consanguíneo. Os três sofriam de surdez profunda congénita e de prolongamento do intervalo QT. Os dois irmãos mais novos foram implantados com bons resultados audiométricos que não foram quantificados. (Chorbachi R 2002)

Yanmei et al., por sua vez, realizou um implante coclear numa menina surda-muda de 3 anos após otimização médica, e os autores notaram uma melhoria gradual na performance auditiva (CAP-categories of auditory performance) bem como na clareza do discurso (SIR-Speech intelligibility rating). O CAP e o SIR foram avaliados em 7 e 5 respetivamente durante 36 meses de follow up. (Yanmei F 2008)

Categories of Auditory Performance (CAP-NL)	Score	Category 1	Pre-recognizable words in spoken language
Use of telephone with known speaker	7	Category 2	Connected speech is unintelligible but is developing for single words
Understanding of conversation	6	Category 3	Connected speech is intelligible to a listener who concentrates and lip reads within a known context
Understanding common phrases without lip-reading	5	Category 4	Connected speech is intelligible to a listener who has little experience of a deaf person's speech. The listener does not need to concentrate unduly
Discrimination of speech sounds without lip-reading	4	Category 5	Connected speech is intelligible to all listeners. The child is easily understood in everyday contexts
Identification of environmental sounds	3		
Response to speech sounds	2		
Awareness of environmental sounds	1		
No awareness of environmental sounds or voice	0		

Figura 11 Categorias da Performance Auditiva (CAP)

Figura 12 Classificação quanto à inteligibilidade do discurso (SIR)

Um outro estudo relativo à colocação de implantes cocleares em doentes com SJLN, relatou a implantação de 3 crianças com menos de 3 anos. As 3 doentes apresentaram durante 48 meses de follow-up valores de CAP e SIR de 6 e 4, respetivamente. Todas conseguiram frequentar uma escola regular. (Daneshi A 2008)

Contudo, Green et al. reportou uma criança implantada que apesar de ter melhorado significativamente a compreensão e expressão oral, apresentava um atraso cognitivo de 1,5 anos. (Green JD 2000)

Siem et al apresentou um estudo em 2008 de 8 crianças entre os 17 meses e 7,5 anos implantadas na Noruega, sendo que duas das 8 morreram secundariamente a eventos cardíacos independentes à implantação. Apesar das 6 crianças restantes terem obtido bons resultados audiométricos, todas demonstraram um atraso do desenvolvimento motor “grosseiro”. Põe-se a hipótese de tal facto se dever a um possível envolvimento do sistema vestibular neste síndrome. Contudo, apesar de Friedmann et al ter evidenciado fibrose e

degeneração do epitélio vestibular nos estudos do osso temporal realizados em 1960, atualmente não há evidência científica que nos garanta um compromisso vestibular no SJLN. (Siem G 2008, Siem G 2008), (Richard J. Vivero 2010), (Friedmann I. 1966)

2.1 Abordagem Terapêutica da Surdez – Considerações peri-operatórias

Apesar deste procedimento ser aparentemente seguro, estes doentes requerem precauções especiais durante a anestesia de qualquer cirurgia devido ao risco acrescido de Torsade Pointes no período peri-operatório. O intervalo QT deve ser monitorizado com particular atenção e triggers arritmogénicos devem ser evitados ao máximo, são exemplos: estimulação simpática, hipo ou hipertermia, hipovolémia, hipertensão, bradicardia ou taquicardia. Do mesmo modo, a equipa médica deve certificar-se que o ambiente antes e durante a indução anestésica é calmo e silencioso, que foi fornecida medicação pré-operatória para suprimir a atividade simpática e que há fármacos β -bloqueantes rapidamente acessíveis se necessários durante a cirurgia. É também preciso estar ciente da possível necessidade de equipamento para pacing e desfibrilhação imediata.

Outra particularidade peri-operatória a ter especialmente em conta nestes doentes são os distúrbios eletrolíticos. A hipocaliémia, a hipomagnesémia e a hipocalcémia predis põem a repolarização tardia do miocárdio. Assim sendo, antes da cirurgia, para além da monitorização e reposição destes iões conforme as necessidades tem sido sugerido um pré-tratamento com magnésio (30mg/kg) mesmo em doentes com níveis de magnésio dentro dos valores normais. O Magnésio dificilmente causa toxicidade e a sua administração controlada pode bloquear o influxo de sódio e potássio gerador de despolarizações precoces.

É sempre importante questionar a medicação que o doente faz habitualmente, visto que fármacos responsáveis pelo prolongamento do intervalo QT devem ser descontinuados temporariamente no período peri-operatório (figura 16). Por outro lado, recomenda-se a toma de ansiolíticos antes da indução anestésica. Tal justifica-se visto que, tal como referido anteriormente, a ansiedade e sons de elevado volume podem provocar eventos cardíacos em indivíduos com SJLN. O ansiolítico mais estudado e que se pensa ter menos influência no intervalo QT é o midazolam.

Apesar de não existirem guidelines específicas relativas à anestesia em doentes com SCTL há recomendações baseadas na literatura existente. Dos agentes indutores o

que menos interfere no intervalo QT é o Propofol, por outro lado, o Vecuronium é o mais indicado para relaxamento muscular e o Fentanil para analgesia.

Apesar de todas as precauções tomadas pode ocorrer Torsade de Pointes (TdP) no período peri-operatório. Este fenómeno pode ser curto e fatal ou pode ser relativamente prolongado e causar compromisso hemodinâmico e fibrilhação ventricular.

Estes episódios mais prolongados devem ser imediatamente tratados com cardioversão elétrica não sincronizada e massagem cardíaca. Como a recorrência precoce é extremamente comum, os pacientes são na maior parte das vezes medicados com bólus de sulfato de Magnésio. O sulfato de magnésio não parece ter contra-indicações em indivíduos com SQTl e é o tratamento de escolha para prevenção da recorrência de doentes com TdP mesmo com concentrações de magnésio dentro dos valores normais. Este fármaco atua no coração como um bloqueador dos canais de cálcio e como estímulo à ativação das ATPases Na^+/K^+ presentes na membrana celular, o que o torna um promotor da repolarização dos miócitos (fase 4) e da redução do potencial arritmogénico.

Os episódios curtos de TdP possivelmente associados a bradicárdia podem ser tratados com Sulfato de Magnésio. Se os doentes não responderem à terapêutica médica, como o aumento da frequência cardíaca diminui o intervalo QT, a colocação de um pacemaker temporário é muitas vezes uma opção eficaz. É importante ter em conta que ao contrário do que acontece no SQTl adquirido e induzido por fármacos, no caso congénito, fármacos como Isoproterenol ou Dobutamina são considerados contra-indicados pelo aumento do tónus adrenérgico e consequente aumento de risco arritmogénico. (Susan J. Kies, et al. 2005)

Vigilância, agentes e circunstâncias a evitar

É importante que as crianças com SJLN sejam seguidas e avaliadas com regularidade, com cerca de 3-6 meses de intervalo. Em cada consulta deve-se procurar otimizar a dose de β -bloqueante, aumentando a eficácia do fármaco e evitando efeitos secundários adversos. A importância deste seguimento regular justifica-se pelo facto das crianças se encontrarem em fase de crescimento, necessitando assim de ajustes de medicação em curtos intervalos de tempo. Para além do referido, há também que avaliar o funcionamento do dispositivo CDI em crianças que o possuam.

Após a explicação da fisiopatologia da doença e do plano terapêutico, o médico deve informar o doente de situações específicas e medicamentos a evitar. O doente deve evitar situações de emoção intensa ou súbita como desportos competitivos, parques de diversão, filmes de terror, ou o simples ato de saltar para água fria. As drogas que provocam prolongamento do intervalo QT ou TdP, e que por isso devem ser evitadas estão indicadas na figura 16. (Lisbeth Tranebjærg 2017)

Table 1. Drugs That Prolong the QT Interval and/or Induce Torsades de Pointes

Well Documented Association	Moderate Association/ Case Reports	Increased Potential Risk in Congenital QTS Patients*	Unclear Association† (at therapeutic doses)
CARDIAC			
Amiodarone	Flecainide	Dobutamine	Mexiletine
Bepidil	Moexipril/HCTZ	Dopamine	
Disopyramide	Nicardipine	Ephedrine	
Dofetilide	Isradipine	Epinephrine	
Ibutilide		Isoproterenol	
Procainamide		Midodrine	
Quinidine		Norepinephrine	
Sotalol		Phenylephrine	
ANTIMICROBIALS			
Clarithromycin	Azithromycin		Ampicillin
Erythromycin	Foscarnet		Ciprofloxacin
Grepafloxacin‡	Gatifloxacin		Fluconazole
Pentamidine	Levofloxacin		Itraconazole
Sparfloxacin‡	Moxifloxacin		Ketoconazole
	Telithromycin‡		TPM/SMX
PSYCHOTROPICS			
Chlorpromazine	Lithium		Amitriptyline**
Haloperidol	Quetiapine		Amoxapine
Mesoridazine	Risperidone		Clomipramine
Pimozide	Venlafaxine		Desipramine
Thioridazine	Ziprasidone		Doxepin
			Fluoxetine
			Galanthamine
			Imipramine
			Nortriptyline
			Paroxetine
			Protriptyline
			Sertraline
MISCELLANEOUS			
Arsenic trioxide	Amantadine	Albuterol	
Chlorpromazine	Astemizole‡	Cocaine	
Cisapride‡	Chloral Hydrate	Fenfluramine	
Domperidone‡	Dolasetron	Levalbuterol#	
Droperidol	Felbamate	Metoprolterenol	
Halofantrine	Fosphenytoin	Phentermine	
Haloperidol	Granisetron	Phenylpropanolamine‡	
Levomethadyl	Indapamide	Probucol‡	
Mesoridazine	Octreotide	Pseudoephedrine	
Methadone	Ondansetron	Ritodrine	
Organophosphates§	Salmeterol	Terbutaline	
Pimozide	Tacrolimus		
Thioridazine	Terfenadine‡		
	Tamoxifen		
	Tizanidine		
	Voriconazole		

* These agents are in addition to those in the well documented and moderate risk associations lists, to be avoided in patients with congenital QTS. † Limited case reports available. ‡ Products which have been withdrawn from and/or not available on the United States market. § Onset may be delayed. || FDA black box warning. # Proposed risk, marketed with an advantage of decreased cardiac side effects. ** Prolongation seen in overdose.

A continuously updated list of drugs is available at www.torsades.org (accessed July 6, 2004).

Figura 16: Fármacos que prolongam o intervalo QT ou induzem Torsade de Pointes. (Susan J. Kies, et al. 2005)

Como já foi referido, o SJLN transmite-se de forma autossómica recessiva. Podemos calcular o risco dos pais, dos irmãos ou dos filhos de um indivíduo afetado.

Os pais de uma criança afetada são habitualmente heterozigóticos obrigatórios, ou seja, ambos são portadores de uma variante patogénica de KCNQ1 ou KCNE1. Embora seja raro, pode acontecer apenas um dos pais ser portador da variante patogénica e ocorrer no filho uma mutação de novo que o torne homozigótico para a variante patogénica do pai afetado. (Schwartz PJ 2000)

Como já referido, se os pais são heterozigóticos poderão ou não manifestar distúrbios cardíacos (Síndrome de Romano-Ward).

Aos pais de uma criança com SJLN recomenda-se a realização de testes genéticos moleculares para identificar a variante patogénica presente na criança, bem como avaliação eletrocardiográfica exaustiva com particular atenção à duração do intervalo QT.

O risco relativo aos irmãos de uma criança afetada depende se ambos os pais são heterozigóticos para uma variante patogénica causadora de SJLN, ou se apenas um dos pais o é.

Se os dois pais forem heterozigóticos para a mesma mutação causadora de SJLN, o risco de cada irmão herdar as 2 variantes patogénicas à conceção é de 25%, a probabilidade de herdar apenas 1 variante patogénica é 50% e a probabilidade de não herdar nenhuma das variantes patogénicas é de 25%.

Se apenas um dos pais for heterozigótico para a mutação causadora de SJLN, os irmãos da criança afetada não têm risco acrescido de SJLN mas 50% estão possivelmente em risco de SQTl se a variante patogénica herdada se associar com a este fenótipo.

As recomendações na avaliação de irmãos de uma criança afetada incluem avaliação audiológica formal, avaliação eletrocardiográfica para possível evidência de SQTl e testes genéticos moleculares se a variante patogénica presente na família estiver identificada.

Relativamente ao risco dos filhos de um indivíduo afetado, estes herdam seguramente uma variante patogénica e deste modo 100% dos filhos estão em risco para SQTl.

Na eventualidade da outra figura parental ser heterozigótica para a mesma variante patogénica do mesmo gene, o risco do filho deste casal tem SJLN é de 50%.

Numa perspetiva de planeamento familiar o timing é determinante. O ideal é determinar o risco genético e discutir a possibilidade de realizar teste pré-natal antes da própria gravidez. Assim que as variantes patogénicas do KCNQ1 ou do KCNE1 presentes na família sejam identificadas é possível fazer o teste pré-natal para uma gravidez de risco. Contudo, este será sempre um tema controverso entre famílias e profissionais visto que o teste pode ser visto numa perspetiva não só de diagnóstico precoce como de ponte para uma possível futura interrupção da gravidez.

À semelhança do teste pré-natal, se as variantes patogénicas presentes na família forem conhecidas, o teste genético molecular pode e deve ser usado para determinar o status genético dos familiares em maior risco, particularmente aqueles que manifestam surdez neurossensorial profunda.

Na identificação de familiares em risco é também importante ter em conta que o prolongamento do intervalo QTc em famílias com SJLN pode seguir uma hereditariedade autossómica dominante e deste modo deve ser feita uma avaliação eletrocardiográfica exhaustiva e precoce a todos os membros da família de modo a avaliar a eventual presença de SQTl. (Lisbeth Tranerbjærg 2017)

Conclusão

Apesar de ser um síndrome raro, o SJLN não deve ser esquecido quando estamos perante uma criança com surdez neurossensorial congénita, principalmente se nos encontrarmos em regiões com alta prevalência de casamento consanguíneo ou em países nórdicos, nomeadamente na Noruega. Há que considerar este diagnóstico diferencial, de modo a fazer uma avaliação eletrocardiográfica que permita detetar um eventual prolongamento do intervalo QT e assim orientar a marcha diagnóstica para a identificação de mutações patogénicas bialélicas num dos dois genes em questão – KCNQ1 e KCNE1. Tal justifica-se pela a severidade do síndrome, relembro que mais de metade das crianças com SJLN não tratadas morre até aos 15 anos de idade.

Contudo, há também a realçar que as terapêuticas até agora disponíveis- uso de beta-bloqueantes e/ou CDI - se demonstram apenas parciais na redução do risco de morte súbita destas crianças. Deste modo, o aconselhamento genético e a prevenção de eventos tornam-se particularmente importantes. É essencial que o doente com SJLN conheça a sua doença e limitações evitando estímulos, fármacos ou substâncias que potenciem um evento cardíaco potencialmente fatal.

Há ainda a necessidade e a esperança que a farmacologia e a tecnologia avancem num sentido de dar a estes doentes melhores opções terapêuticas.

Bibliografia

- A Eliot Shearer, MD, PhD, Michael S Hildebrand, PhD, and Richard JH Smith, MD. 2017. "Hereditary Hearing Loss and Deafness Overview."
- Abbott, Geoffrey W. 2014. "Biology of the KCNQ1 Potassium Channel." *New Journal of Science*.
- Ackerman MJ, Priori SG, Anne Dubin A, Kowey P, Linker NJ, Slotwiner D, Triedman J, Van Hare GF, Gold MR. 2017. "Beta blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: are all beta blockers equivalent? Heart Rhythm."
- Adapted from Steel, K.P. 1999. "Deafness Genes and Disease, NCBI bookshelf."
- Ahmad S. Amin, MD, Hanno L. Tan, MD, PhD, Arthur A.M. Wilde, MD, PhD. 2010. "Cardiac ion channels in health and disease." *Heart Rythm Journal*.
- Ali A Sovari, Abraham G Kocheril, Ramin Assadi, Arnold S Baas. 2017. "Long QT Syndrome." *Medscape*.
- Allan WC., Timothy K., Vincent GM., Palomaki GE., Neveux LM., Haddow JE. 2001. *Long QT syndrome in children: the value of the rate corrected QT interval in children who present with fainting*.
- Anselm A. Zdebik, Philine Wangemann and Thomas J. Jentsch. 2009. "Potassium Ion Movement in the Inner Ear: Insights from Genetic Disease and Mouse Models."
- Association NeurOreille, Rémy Pujol. 2016. <http://www.cochlea.eu/po/coclea/fluides-cochleaires>.
- Chorbachi R, Graham JM, Ford J, Raine CH. 2002. "Cochlear implantation in Jervell and Lange-Nielsen syndrome."
- Daneshi A, Ghassemi MM, Talee M, Hassanzadeh S. 2008. "Cochlear implantation in children with Jervell and Lange-Nielsen syndrpome."
- Florian Grahammer, Oliver H. Wittekindt, Roland Nitschke, Andreas W. Herling, Hans J. Lang, Markus Bleich, Annette Schmitt-Gräff, Jacques Barhanin, Richard Warth. 2001. "The cardiac K⁺ channel KCNQ1 is essential for gastric acid secretion." *American Gastroenterology Association*.
- Friedmann I., Fraser GR., Froggatt P. 1966. "Pathology of the ear in the cardioauditory syndrome of Jervell and Lange-Nielsen (recessive deafness with electrocardiographic abnormalities)."

- Giuseppe Celano, Lia Crotti, Federica Dagradi, Peter Schwartz. 2009. *Jervell and Lange-Nielsen Syndrom Orphanet* . Outubro. www.orpha.net.
- Green JD, Schuh MJ, Maddern BR, Haymond J, Helffrich RA. 2000. "Cochlear implantation in Jervell and Lange-Nielsen syndrome."
- Jeremiah D. Osteen, Kevin J. Sampson, and Robert S. Kass. s.d. *PNAS Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*. Acedido em Novembro de 2010. <https://www.pnas.org/content/107/44/18751>.
2017. *Jervell and Lange-Nielsen Syndrome- U.S. National Library of Medicine*. Setembro. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/jervell-and-lange-nielsen-syndrome#synonyms>.
- Lisbeth Tranebjærg, MD, PhD, Ricardo A Samson, MD, and Glenn Edward Green, MD. 2017. "Gene Review Jervell and Lange-Nielsen."
- Marta Canas Marques, Ana Rita Santos. s.d. *Powerpoint de Audiologia da Clínica Universitária de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Lisboa*.
- Peter J. Schwartz, MD, DVM Carla Spazzolini, MD Lia Crotti, MD Jørn Bathen, MD Jan P. Amlie, RN Katherine Timothy, MD Maria Shkolnikova, et al. 2006. "The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome." *American Heart Association Journals*.
- Richard J. Vivero, M.D., Kenneth Fan, B.A., Simon Angeli, M.D., Thomas J Balkany, M.D., and Xue Z Liu, M.D., PhD. 2010. "Cochlear Implantation in Common Forms of Genetic Deafness ."
- Richard JH Smith, MD and Mary-Kayt N Jones, BA. 2016. "Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, DFNB1."
- Richter S, Brugada P. 2006. "Risk-stratifying Jervell and Lange-Nielsen syndrome from clinical data."
- Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, Napolitano C, Antzelevitch C, Stramba-Badiale M, Richard TA, Berti MR, Bloise R. 2000. "A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome."
- Siem G, Früh A, Leren TP, Heimdal K, Teig E, Harris S. 2008. "Jervell and Lange-Nielsen syndrome in Norwegian children: Aspects around cochlear implantation, hearing, and balance."
- Susan J. Kies, M.D., M.D. Christina M. Pabelick, Pharm.D. Heather A. Hurley, M.D. Roger D. White, e M.D., Ph.D. Michael J. Ackerman. 2005. "Anesthesia for Patients with Congenital Long QT Syndrome."
- Theresa Lai, Lisbeth Tranebjærg. 2016. *Jervell and Lange-Nielsen Syndrome*.

- Tranebjaerg L., Bathen J., Tyson J., Bitner-Glindzicz M. 1999. "Jervell and Lang-Nielsen Syndrome: a Norwegian perspective."
- Wei Wu, PhD and Michael C. Sanguinetti, PhD. 2016. "Molecular Basis of Cardiac Delayed Rectifier K⁺ Channel Function and Pharmacology."
- Winbo A, Rydberg A. 2015. "Vestibular dysfunction is a clinical feature of Jervell and Lange-Nielsen Syndrome."
- Winbo A, Sandström O, Palmqvist R, Rydberg A. 2013. "Iron-deficiency anaemia, gastric hyperplasia, and elevated gastrin levels due to potassium channel dysfunction in the Jervell and Lange-Nielsen Syndrome."
- Yanmei F, Yagin W, Haibo S, Huiqun Z, Zhengnong C, Dongzhen Y, Shankai Y. 2008. "Cochlear implantation in patients with Jervell and Lange_Nielsen syndrome, and a review of the literature. ."